

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

30. 7. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 8 月 1 1 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 2 9 1 8 8 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 2 9 1 8 8 1]

出 願 人 日 本 曹 達 株 式 会 社
Applicant(s):

REC'D 16 SEP 2004

WIPO

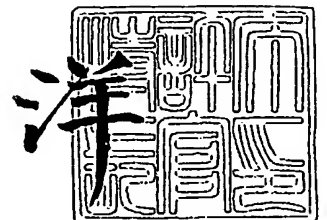
PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 03P00076
【提出日】 平成15年 8月11日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/33
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
内
【氏名】 梅田 信広
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
内
【氏名】 白土 史恵
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
内
【氏名】 内田 誠一
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
内
【氏名】 椎木 康介
【発明者】
【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所
内
【氏名】 池山 聖一
【特許出願人】
【識別番号】 000004307
【氏名又は名称】 日本曹達株式会社
【代表者】 井上 克信
【代理人】
【識別番号】 100107984
【弁理士】
【氏名又は名称】 廣田 雅紀
【選任した代理人】
【識別番号】 100102255
【弁理士】
【氏名又は名称】 小澤 誠次
【選任した代理人】
【識別番号】 100118957
【弁理士】
【氏名又は名称】 岡 晴子
【選任した代理人】
【識別番号】 100123168
【弁理士】
【氏名又は名称】 大▲高▼ とし子
【選任した代理人】
【識別番号】 100120086
【弁理士】
【氏名又は名称】 ▲高▼津 一也



【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044347

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

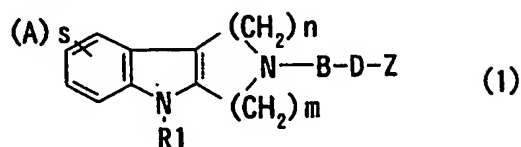
【包括委任状番号】 9700920

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



〔式中、R 1 は、水素原子、（ハロゲン原子、水酸基、又は C₁-6 アルコキシ基などで置換されて

いてもよい）C₁-6 アルキル基、（ハロゲン原子、水酸基、又は C₁-6 アルコキシ基などで置換されていてもよい）C₁-6 アルキルカルボニル基、又は（ハロゲン原子、水酸基、C₁-6 アルコキシ基、又は C₁-6 アルキル基などで置換されていてもよい）ベンゾイル基を表し、

A は、ハロゲン原子、C₁-6 アルコキシ基、又は 1-イミダゾリル基を表し、

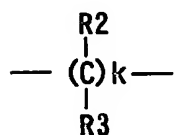
s は 0 又は 1～4 の整数を表し、s が 2 以上のとき、A は、同一又は相異なっているよく、

n、m はそれぞれ独立して 1 又は 2 の整数を表し、

B は、メチレン基又はカルボニル基を表し、

D は、下記式 (1 d) に示す基を表し、

【化 2】



(1d)

〔式中、R 2 及び R 3 は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁-6 アルキル基、C₁-6 アルコキシ基、C₂-6 アルケニル基、C₂-6 アルキニル基、C₂-6 アルケニルオキシ基、C₂-6 アルキニルオキシ基、C₁-6 アシルオキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよい C₃-6 シクロアルキル基、又は（ニトロ基、ハロゲン原子、水酸基、C₁-6 アルコキシ基、又は C₁-6 アルキル基などで置換されていてもよい）フェニル基を表し、k は、0 又は 1～15 の整数を表す。k が 2 以上のとき、R 2 及び R 3 は、R 2 同士、R 3 同士、及び R 2 と R 3 の相互間において、それぞれ同一又は相異なっているよく。〕、

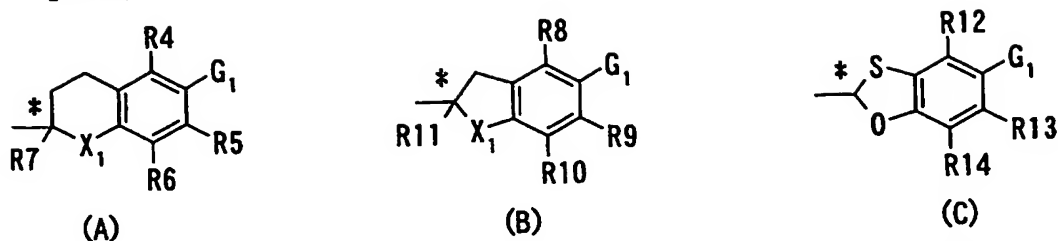
Z は、G 1 で置換されたクロマン-2-イル基、G 1 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G 1 で置換されたチオクロマン-2-イル基、G 1 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又は G 1 で置換された 1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G 1 は、式：NHR {式中、R は、水素原子、C₁-6 アルキルカルボニル基、（ニトロ基、ハロゲン原子、水酸基、C₁-6 アルコキシ基、又は C₁-6 アルキル基などで置換されていてもよい）ベンゾイル基を表す。}、又は OR 8 {式中、R 8 は、水素原子、C₁-6 アルキルカルボニル基、（水素原子、水酸基、C₁-6 アルコキシ基、ハロゲン原子、C₁-6 アルキル基で置換されていてもよい）ベンゾイル基を表す。} を表す。] で示されるカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

Z が、下記式 (A)、(B)、又は (C)

【化 3】

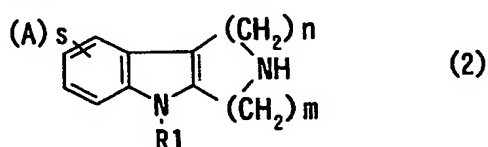


(式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁ は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R₄～R₁₄ は、それぞれ独立して水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表す。) で表される基を示すことを特徴とする請求項1記載のカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

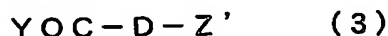
式 (2)

【化 4】



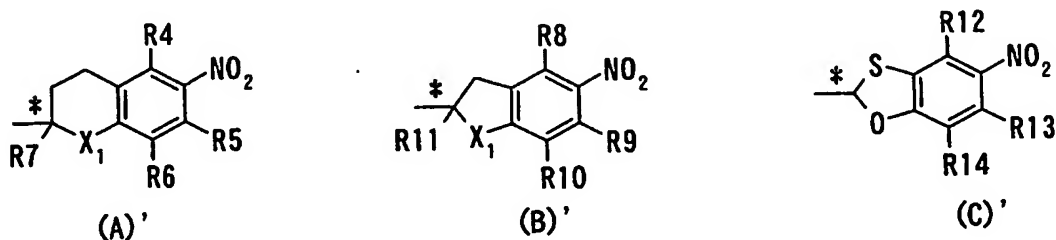
(式中、A、R₁、n、m及びsは、式 (1) におけるA、R₁、n、m及びsとそれぞれ同じものを表す。) で示されるアミン化合物と、式 (3)

【化 5】



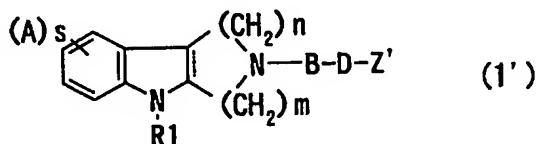
(式中、Yは、水素原子、水酸基又はハロゲン原子を表し、Dは、式 (1) におけるDと同じ基を表し、Z' は式: (A)', (B)', 又は (C)')

【化 6】



(式中、*、X₁、R₄～R₁₄は、式 (A)、(B)、(C) における*、X₁、R₄～R₁₄とそれぞれ同じものを表す。) で表わされる基を表す。) で示される化合物とを反応させる工程1を有することを特徴とする式 (1')

【化 7】

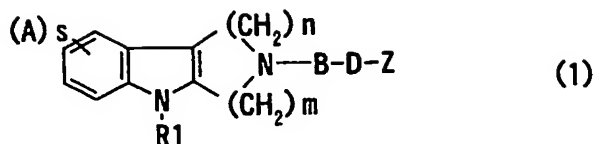


(式中、A、R₁、n、m及びsは、式 (2) におけるA、R₁、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、B、D及びZ' は、式 (3) におけるB、D及びZ' とそれぞれ同じ基を表す。) で示されるニトロ化合物の製造法。

【請求項 4】

工程1で得られたニトロ化合物のニトロ基を還元剤を用いてアミノ基に変換する工程2を有することを特徴とする式 (1)

【化 8】

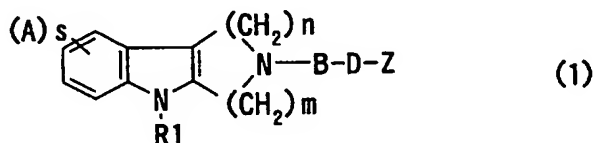


(式中、A、B、D、R1、n、m及びsは、式(1')におけるA、B、D、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Zは式(1')におけるニトロ基をアミノ基に変換した基を表す。)で示されるカルボリン系化合物の製造法。

【請求項 5】

式(1)

【化 9】



(式中、A、B、D、Z、R1、n、m及びsは、前記A、B、D、Z、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表す。)で示されるカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗酸化薬。

【請求項 6】

式(1)中、Zが、前記式(A)、(B)、又は(C)を示すことを特徴とする請求項5記載の抗酸化薬。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 カルボリン系化合物、製造法及び抗酸化薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なカルボリン系化合物、その製造法及び該化合物を有効成分とする抗酸化薬に関する。

【背景技術】

【0002】

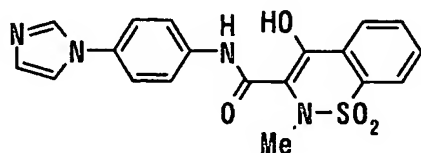
近年、生体内での過酸化脂質の生成とそれに付随したラジカル反応が、膜障害や細胞障害等を介して、生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになってきた。それに伴い、抗酸化剤及び過酸化脂質生成抑制剤の医薬への応用が種々試みられており、これを基本骨格として抗酸化剤の研究がなされている（特許文献1～11、非特許文献1参照）。これらに記載された薬剤は、抗酸化作用や組織移行性が不十分であったり、副作用が大きかったりして、実用的に必ずしも満足できるものではない。

【0003】

一方、上記特許文献6には、イミダゾリルフェニル誘導体が、コレステロール生合成阻害活性を有することが記載されている。また、上記特許文献7には、下記に示す化合物が関節炎治療剤として記載されている。

【0004】

【化10】



【0005】

さらに、上記特許文献8、特許文献9及び特許文献10に、カルボニルアミノフェニルイミダゾール誘導体が記載されている。

【特許文献1】 特開昭61-44840号公報

【特許文献2】 特開平1-104033号公報

【特許文献3】 特開平2-121975号公報

【特許文献4】 欧州特許出願公開第345593号明細書

【特許文献5】 欧州特許出願公開第483772号明細書

【特許文献6】 国際公開第95/29163号パンフレット

【特許文献7】 独国特許出願公開第3407505号明細書

【特許文献8】 特開昭55-69567号公報

【特許文献9】 欧州特許出願公開第324377号明細書

【特許文献10】 欧州特許出願公開第458037号明細書

【特許文献11】 国際公開第00/006550号パンフレット

【非特許文献1】 ジャーナル・オブ・アメリカン・オイル・ケミスト・ソサイアティ (J.Amer. Oil Chemists, Soc.)、1974年、第51巻、P. 200-203

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、既存の抗酸化薬の効力が十分でない原因は、薬剤が標的部位に到達しないか標的部位到達前に活性を失活してしまうため

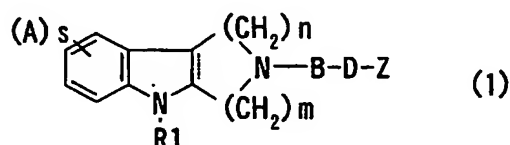
であると考え、より臓器移行性のよい特に血液脳関門を通過しやすい抗酸化薬の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、式(1)で示される化合物が当初の目的を達し、かつ、経口投与で優れたin vivo抗酸化作用を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、

(a) 式(1)

【0008】

【化11】



【0009】

[式中、R1は、水素原子、(ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基などで置換されていてもよい) C₁₋₆アルキル基、(ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基などで置換されていてもよい) C₁₋₆アルキルカルボニル基、又は(ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基などで置換されていてもよい) ベンゾイル基を表し、

Aは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、又は1-イミダゾリル基を表し、

sは0又は1~4の整数を表し、sが2以上のとき、Aは、同一又は相異なっているよく、

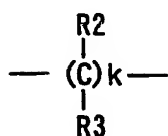
n、mはそれぞれ独立して1又は2の整数を表し、

Bは、メチレン基又はカルボニル基を表し、

Dは、下記式(1d)に示す基を表し、

【0010】

【化12】



(1d)

【0011】

(式中、R2及びR3は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基、ハロゲン原子で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基、又は(ニトロ基、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基などが置換されていてもよい) フェニル基を表し、kは、0又は1~15の整数を表す。kが2以上のとき、R2及びR3は、R2同士、R3同士、及びR2とR3の相互間において、それぞれ同一又は相異なっているよい。)、

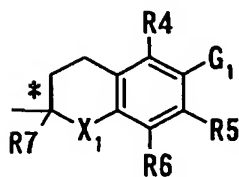
Zは、G1で置換されたクロマン-2-イル基、G1で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G1で置換されたチオクロマン-2-イル基、G1で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又はG1で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G1は、式: NHR | 式中、Rは、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基、(ニトロ基、ハロゲン原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基などで置換されていてもよい) ベンゾイル基を表す。}、又はOR8 | 式中、R8は、水素原子、C₁₋₆アルキルカルボニル基、(水素原子、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい) ベンゾイル基を表す。} を表す。] で示されるカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩であり、

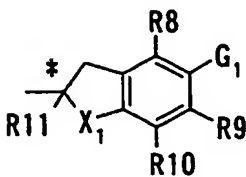
(b) Zが、下記式 (A)、(B)、又は (C)

【0012】

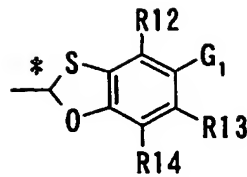
【化13】



(A)



(B)



(C)

【0013】

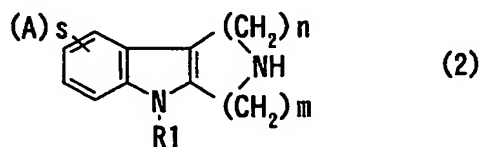
(式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁ は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R₄～R₁₄ は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表す。) で表される基を示す

(a) 記載のカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩であり、

(c) 式 (2)

【0014】

【化14】



【0015】

(式中、A、R₁、n、m及びsは、式 (1) におけるA、R₁、n、m及びsとそれぞれ同じものを表す。) で示されるアミン化合物と、式 (3)

【0016】

【化15】

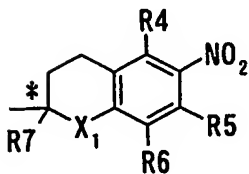


【0017】

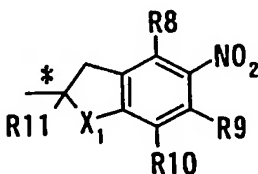
(式中、Yは水素原子、水酸基又はハロゲン原子を表し、Dは、式 (1) におけるDと同じ基を表し、Z' は式: (A)'、(B)'、又は、(C)'

【0018】

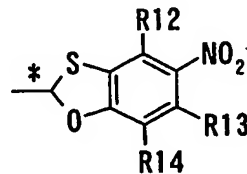
【化16】



(A)'



(B)'



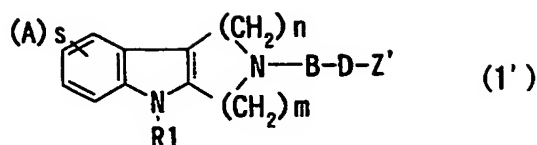
(C)'

【0019】

(式中、*、X₁、R₄～R₁₄は、式 (A)、(B)、(C) における*、X₁、R₄～R₁₄とそれぞれ同じものを表す。) で表される化合物とを反応させる工程1を有することを特徴とする、式 (1')

【0020】

【化17】



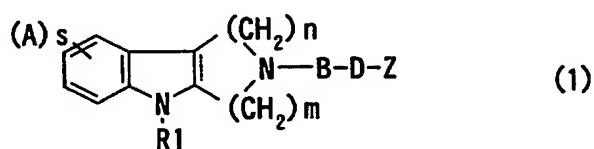
【0021】

(式中、A、R1、n、m及びsは、式(2)におけるA、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、B、D及びZ'は、式(3)におけるB、D及びZ'とそれぞれ同じ基を表す。)で示されるニトロ化合物の製造法であり、

(d) 工程1で得られたニトロ化合物のニトロ基を還元剤を用いてアミノ基に変換する工程2を有する式(1)

【0022】

【化18】



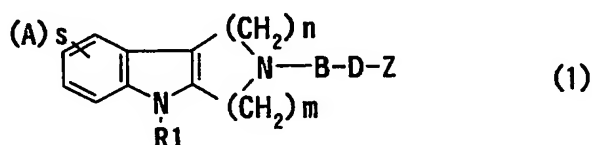
【0023】

(式中、A、B、D、R1、n、m及びsは、式(1')におけるA、B、D、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Zは式(1')におけるニトロ基をアミノ基に変換した基を表す。)で示されるカルボリン系化合物の製造法であり、

(e) 式(1)

【0024】

【化19】



【0025】

(式中、A、B、D、Z、R1、n、m及びsは、前記式(1)におけるA、B、D、Z、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表す。)で示されるカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有することを特徴とする抗酸化薬であり、

(f) 式(1)中、Zが、前記式(A)、(B)、又は、(C)を示す(e)記載の抗酸化薬である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

前記式(1)で表される化合物において、

R1は、水素原子；(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；水酸基；又はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；などで置換されていてもよい)メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；水酸基；又はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；などで置換されていてもよい)アセチル、プロピオニル、ブチリル、パレリル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基；又は(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポ

キシ、プトキシ、sec-プトキシ、イソプトキシ、t-プトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基などで置換されていてもよい）ベンゾイル基；を挙げることができるが、水素原子又はメチル基が好ましい。

【0027】

Aは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルコキシ基；又は1-イミダゾリル基；を表す。

【0028】

sは0又は1～4の整数を表し、sが2以上のとき、Aは複数存在するが、これら複数のAは、同一でも相異なってもよい。

【0029】

n、mはそれぞれ独立して1又は2の整数を表す。

【0030】

Bは、メチレン基又はカルボニル基を表す。

【0031】

Dを表す式(1a)中、R₂、R₃は、それぞれ独立して、水素原子；シアノ基；水酸基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、プトキシ、sec-プトキシ、イソプトキシ、t-プトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂₋₆アルケニル基；エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-メチル-3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-3-ペンチニル、1-ヘキシニル、1, 1-ジメチル-2-ブチニル等のC₂₋₆アルキニル基；アリルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-メチル-2-プロペニルオキシ等のC₂₋₆アルケニルオキシ基；2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、1-メチル-2-プロピニルオキシ等のC₂₋₆アルキニルオキシ基；アセトキシ基、プロピオニロキシ基、ブチリロキシ基等のC₁₋₆アシルオキシ基；又はフルオロシクロプロピル、ジフルオロシクロプロピル、クロロシクロプロピル、ジクロロシクロプロピル、1-メチル-2, 2-ジクロロシクロプロピル、クロロシクロブチル、ジクロロシクロブチル、クロロシクロペンチル、ジクロロシクロペンチル、クロロシクロヘキシル、ジクロロシクロヘキシル、テトラフルオロシクロブチル等のハロゲン原子で置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキル基；又は（ニトロ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、プトキシ、sec-プトキシ、イソプトキシ、t-プトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；で置換されてもよい）フェニル基；を表す。

【0032】

なお、kは、0又は1～15の整数を表し、kが2以上のとき、R₂及びR₃はそれぞれ複数存在するが、これら複数のR₂又はR₃は、R₂同士、R₃同士において、また、R₂とR₃の相互間において、それぞれ同一でも相異なってもよい。

これらのDにおいて、R₂及びR₃は水素原子、メチル基又はフェニル基、kは0、1、2、3、4又は5が好ましい。

【0033】

Zとしては以下の環状基が挙げられる。

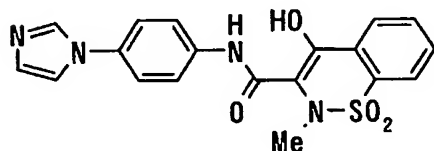
G1で置換されたクロマン-2-イル基、G1で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G1で置換されたチオクロマン-2-イル基、G1で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、又はG1で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基である。

【0034】

かかるZとしては、次の各構造式で表される基を挙げることができる。

【0035】

【化20】



【0036】

上記式中、*は不斉炭素原子を表し、X₁は酸素原子又は窒素原子を表す。

【0037】

また、R₄～R₁₄は、それぞれ独立して、水素原子；又はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；を表す。

【0038】

G1は、式：NHR {式中、Rは、水素原子；アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基；又は（ニトロ基；水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；で置換されていてもよい）ベンゾイル基を表す。}、又は式：OR₈ {式中、R₈は、水素原子；アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基；（水素原子；水酸基；メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基；フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子；メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基；で置換されていてもよい）ベンゾイル基を表す。

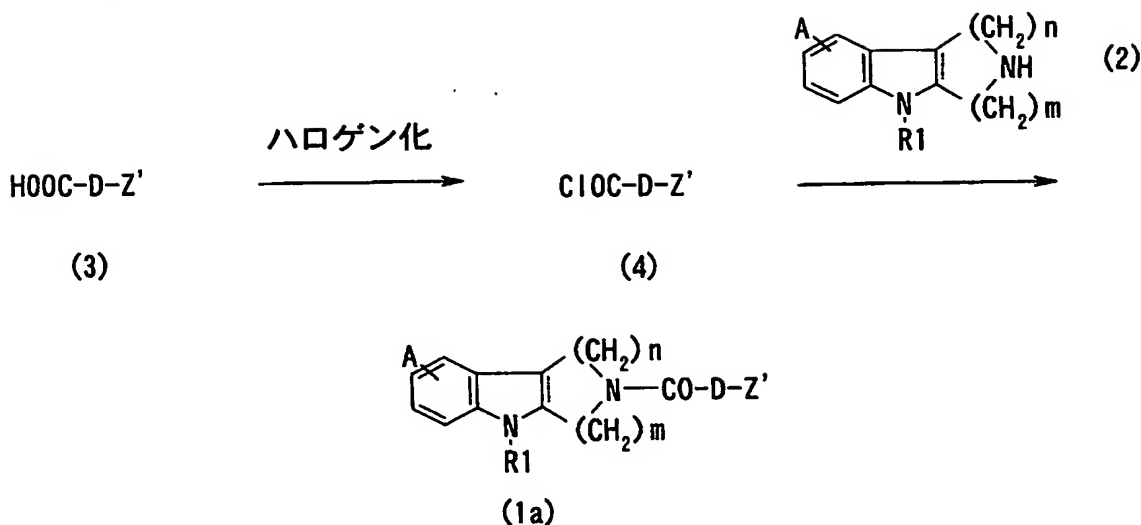
【0039】

(化合物の製造方法)

本発明のカルボリン系化合物である前記式(1)で表される化合物は、例えば、次のようにして製造することができる。

【0040】

【化 2 1】



【0041】

式中、A、D、R1、n及びmは、式(1)におけるA、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)'、(B)'、又は(C)'と同じ基を表す。

【0042】

即ち、式(3)で示されるカルボン酸誘導体を、塩化チオニル、五塩化リン、シュウ酸ジクロリド等のハロゲン化剤を用いて、酸クロリド(4)を得たのち、得られた酸クロリドを不活性有機溶媒中、塩基存在下に、式(2)で示されるアミンと反応させることにより、式(1a)で示されるニトロ化合物であるアミド誘導体を得ることができる。

【0043】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以下THFと略記する)、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(以下DMFと略記する)、ジメチルスルホキシド(以下DMSOと略記する)、ピリジン等を用いることができる。

【0044】

反応に用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(以下DBUと略記する)等のアミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等を挙げることができる。

【0045】

反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは0～80℃で行われる。

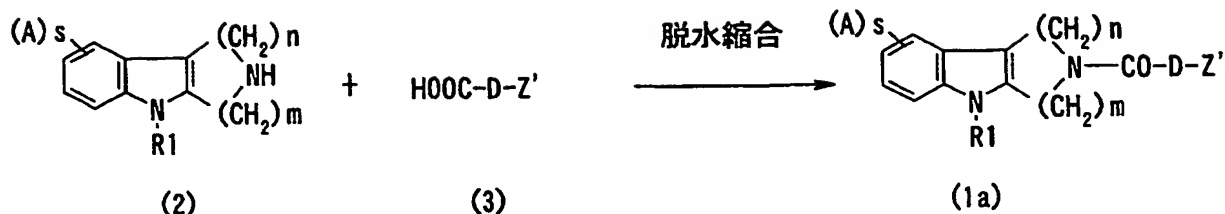
【0046】

(製造法2)

別法として、下記反応式に従って製造することもできる。

【0047】

【化22】



【0048】

式中、A、D、R¹、n及びmは、式(1)におけるA、R¹、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)'、(B)'、又は(C)'と同じ基を表す。

【0049】

即ち、式(3)で示されるカルボン酸と式(2)で示されるアミンとを、常法により脱水縮合させることにより、式(1a)で示されるニトロ化合物であるアミド誘導体を得るものである。

【0050】

この脱水縮合反応は、適当な縮合剤の存在下に行うことができる。この場合、縮合剤としては、例えば、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン等を挙げることができる。

【0051】

また、この反応において、反応系に、N-ヒドロキシコハク酸イミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、3,4-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-4-オキソ-1,2,3-ベンゾトリアジンと共存させることにより、反応をより速やかに進行させることができる。

【0052】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSO、ピリジン等を挙げることができる。

【0053】

反応は、-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは0～80℃で行われる。一般式(2)で示される化合物は文献記載の既知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry), 1980年、第23巻、P. 635-643、シンセシス (Synthesis), 1977年、P. 645-646など]によって製造することができる。

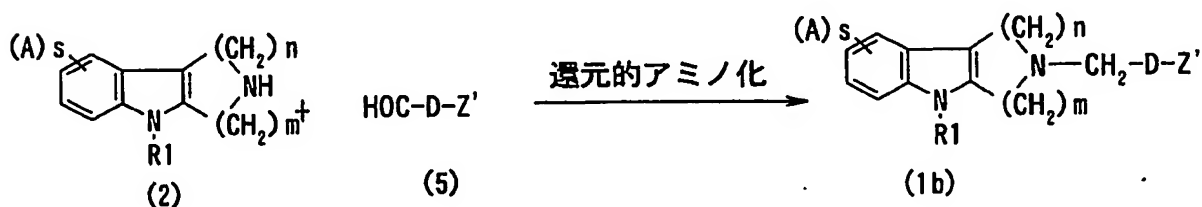
【0054】

(製造法3)

別法として、下記反応式に従って製造することもできる。

【0055】

【化23】



【0056】

式中、A、D、R1、n及びmは、式(1)におけるA、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)'、(B)'、又は(C)'と同じ基を表す。

【0057】

即ち、式(5)で示されるアルデヒドと式(2)で示されるアミンとを、常法により還元的アミノ化させることにより、式(1b)で示されるニトロ化合物であるアミン誘導体を得ることができる。

【0058】

この還元的アミノ化反応は、適当な酸触媒の存在下、還元剤を添加することにより行うことができる。この場合、酸触媒としては、例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類、硫酸、塩酸等の無機酸類を挙げることができる。還元剤としては、例えば、 NaBH_4 、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド等を挙げることができる。

【0059】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はないが、例えば、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ピリジン等を挙げることができる。

反応は、 -15°C ～溶媒の沸点程度、好ましくは室温で行われる。

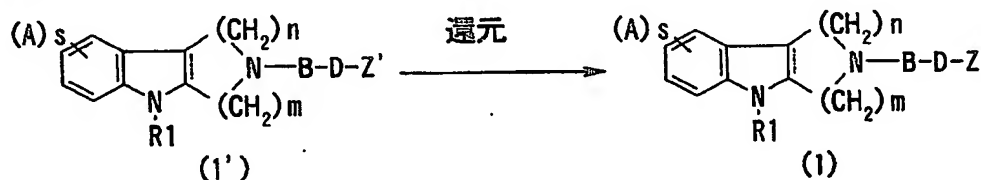
【0060】

(製造法4)

別法として、下記反応式に従って製造することもできる。

【0061】

【化24】



【0062】

式中、A、B、D、R1、Z、n、m及びsは、式(1)におけるA、B、D、R1、n、m及びsとそれぞれ同じものを表し、Z'は、前記式：(A)'、(B)'、又は(C)'と同じ基を表す。

【0063】

即ち、式(1a)、(1b)等の式(1')で示されるニトロ化合物を触媒を用いて水素添加を行うことにより、式(1)で示されるアニリン化合物を得るものである。

触媒としては、パラジウム炭素、二酸化白金、ラネーニッケル等を挙げることができる。

【0064】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類、DMF等のアミド類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、酢酸エチル等のエステル類等及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

反応は、 0°C ～溶媒の沸点程度、好ましくは $20\sim 80^{\circ}\text{C}$ で行われる。

【0065】

本発明において、反応終了後は、通常の後処理を行うことにより目的物を得ることができる。

本発明化合物の構造は、IR、NMR及びMS等から決定した。

なお、前記式(1)で表される本発明化合物には、いくつかの光学活性体及び互変異性

体が存在し得る。これらは、すべて本発明の範囲に含まれるものである。

前記式(1)で表される化合物の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、磷酸等の無機酸の塩や、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。これらは、通常の合成化学的手法により容易に製造することができる。

【0066】

(抗酸化薬)

本発明化合物は、抗酸化作用を有することから、低比重リポ蛋白(Low density lipoprotein、以下LDLと略記する)の酸化的変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化の治療剤となりうるとともに、酸化作用に基づく各種疾病、例えば、老化痴呆性疾患、心臓病、癌、糖尿病、消化器疾患、熱傷、眼疾患、腎疾患等の治療剤としても有用である。さらに、脳卒中や心筋梗塞等の虚血性臓器疾患では、虚血部位の血液再灌流時に種々の活性酸素が発生し、脂質過酸化反応による細胞膜破壊等により組織障害が増悪される。抗酸化作用を有するこれらの本発明化合物は、種々の活性酸素や過酸化脂質を除去することにより、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血臓器障害の治療薬となりうる。

【0067】

本発明化合物をこれらの医薬として投与する場合は、式(1)で表される本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩の純粋な形又は類似の有用性を有する薬剤の投与様式として許容されている任意の様式で投与できる。例えば、経口、経鼻、非経口、局所、経皮又は経直腸的に、固体、半固体、凍結乾燥粉末又は液体の剤形、例えば、錠剤、坐薬、丸薬、軟質及び硬質カプセル、散薬、液剤、懸濁剤、エアゾル剤等として、正確な投与量を処方でき、かつ、簡便に投与することができる適当な剤形として投与できる。

【0068】

また、組成物には、慣用の医薬用担体又は賦形剤及び単独の又は1種の活性成分として、式(I)で表される化合物を含有させるが、さらに他の薬剤、製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることもできる。

【0069】

医薬として許容される組成物には、式(1)の化合物もしくはその医薬的に許容される塩の1種又は2種以上を、1~99重量%、及び適当な医薬用賦形剤99~1重量%を、目的とする投与様式に応じて所定量含有させることができ、好ましくは、式(1)の化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を5~75重量%含有させ、残部は適当な医薬的賦形剤とするものである。

【0070】

好ましい投与経路は経口であり、処置される疾病の程度に応じて調整される簡便な1日投与量基準が用いられる。このような経口投与用の組成物は、式(1)のカルボリン系化合物もしくはその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上、及び任意の通常用いられる賦形剤、例えば、医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を加えて形成される。

このような組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、持続放出製剤、坐剤等の形態で使用される。

【0071】

また、かかる組成物の場合は、例えば、乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等の希釈剤、例えば、クロスカルメロースナトリウム又はその誘導体等の崩壊剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等の結合剤等含有させることができる。

【0072】

坐剤の場合には、体内で徐々に溶解する担体、例えば、ポリオキシエチレングリコール又はポリエチレングリコール(以下PEGと略記する)、例えば、PEG1000(96

%) もしくは PEG 4000 (4%) に、式 (1) のカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩 0.5~50 重量% を分散して製剤化するのが好ましい。

【0073】

医薬として投与できる液体組成物は、式 (1) のカルボリン系化合物もしくはその薬学的に許容される塩の 1 種又は 2 種以上を 0.5~50 重量%、及び任意の医薬アジュバントを、水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール等の担体中に、溶解、分散させる等の処理を行い、溶液又は懸濁液の形態とすることによって製造することができる。

【0074】

本発明の医薬組成物には、所望により、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH 緩衝剤、抗酸化剤等、例えば、クエン酸、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を添加することもできる。

【0075】

このような製剤は、通常の方法、例えば、レミントン・ファルマシューティカル・サイエンス (Remington's Pharmaceutical Sciences)、第 18 版、マック・パブリッシング・カンパニー、イーストン、ペンシルバニア (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania)、1990 年刊等に教示される記載に従って製造することができる。

【0076】

式 (1) で表されるカルボリン系化合物もしくはその薬学的に許容される塩の 1 種又は 2 種以上の治療有効量は、個人及び処置される疾病の状態に応じて適宜変更できる。通常、治療有効 1 日用量は、体重 1 kg あたり、式 (1) のカルボリン系化合物 0.14 mg~14.3 mg/日であり、好ましくは、体重 1 kg あたり 0.7 mg~10 mg/日、より好ましくは、体重 1 kg あたり 1.4 mg~7.2 mg/日である。例えば、体重 70 kg のヒトに投与する場合、式 (1) のカルボリン系化合物又はその薬学的に許容される塩の用量範囲は、1 日 10 mg~1.0 g、好ましくは、1 日 50 mg~700 mg、より好ましくは、1 日 100 mg~500 mg である。

【0077】

次に、実施例により、本発明をさらに具体的に説明する。

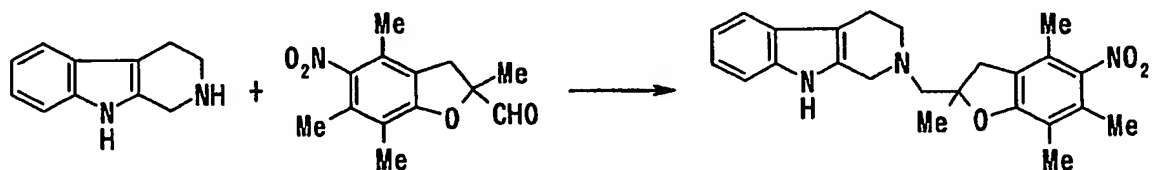
【実施例 1】

【0078】

工程 1: (±)-2-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ベータカルボリンの製造

【0079】

【化 25】



【0080】

2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド 2.0 g、2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ベータカルボリン 1.52 g、塩化メチレン 50 ml、酢酸 0.8 ml、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 2.04 g を加え、室温で一晩攪拌した。氷-水中に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応液をクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 酢酸エチル = 50:1) で精製し、目的物を 1.49 g 得た。

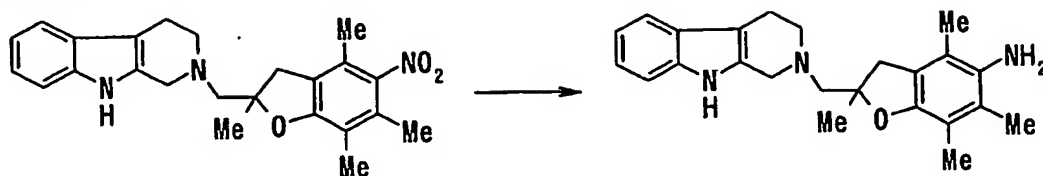
【0081】

工程 2: (±)-2-(5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロ

ベンゾフラン-2-イルメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ベータカルボリンの製造

【0082】

【化26】



【0083】

(±)-2-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ベータカルボリン 1.49 g、塩化第一すず 2.49 g、塩酸 11 ml、エタノール 25 ml を加え、加熱還流を 6.5 時間したのち、氷-水中に注ぎ、水酸化ナトリウム水溶液を加えた。反応液をクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100:3）で精製し、目的物を 1.07 g 得た。（融点 150-153℃）

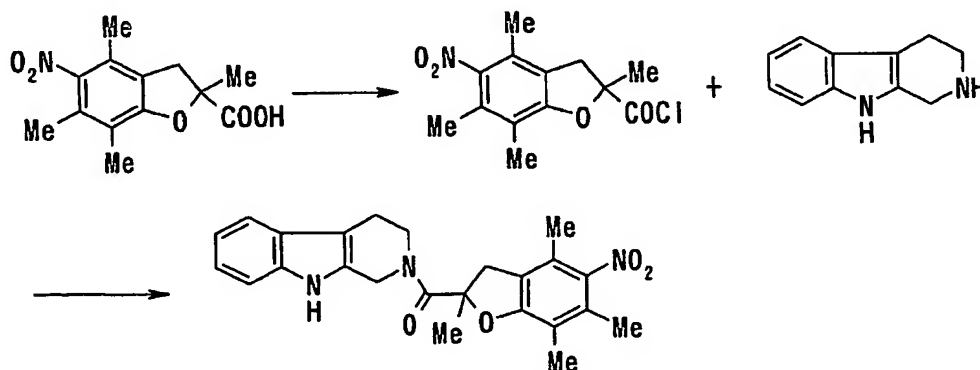
【実施例 2】

【0084】

工程 1: (±)-(1, 3, 4, 9-テトラヒドロベータカルボリン-2-イル)-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル)メタノンの製造

【0085】

【化27】



【0086】

2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸 0.5 g、塩化メチレン 20 ml、塩化チオニル 0.27 g を加え、2 時間加熱還流した。室温に戻し、溶媒を留去し、2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニルクロライドを得た。2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-ベータカルボリン 0.33 g、トリエチルアミン 0.23 g、DMF 15 ml に DMF に溶解した 2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニルクロライドを加え、室温で一晩攪拌した。氷-水中に注ぎ、結晶をろ取した。結晶をクロロホルムに溶解し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100:1）で精製し、目的物を 0.54 g 得た。

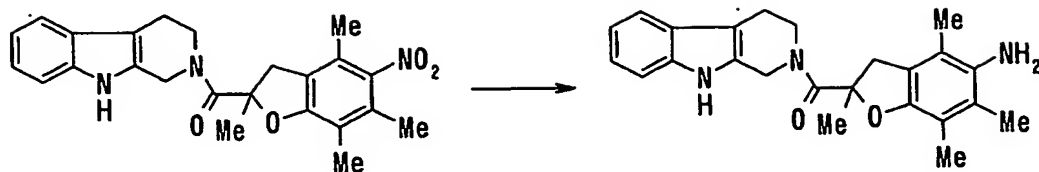
【0087】

工程 2: (±)-(5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-(1, 3, 4, 9-テトラヒドロベータカルボリン-2-イル)

) -メタノンの製造

【0088】

【化28】



【0089】

(±) - (1, 3, 4, 9-テトラヒドロベータカルボリン-2-イル) - (5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イル) メタノン 0.54 g、亜鉛 1.86 g、塩化カルシウム 2水和物 0.19 g、エタノール 30 ml を加え、一晩加熱灌流した。不溶物をセライトろ過し、溶媒を留去した。水を加え、クロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル＝50：1）で精製し、目的物を 0.19 g 得た。（融点 129-133℃）

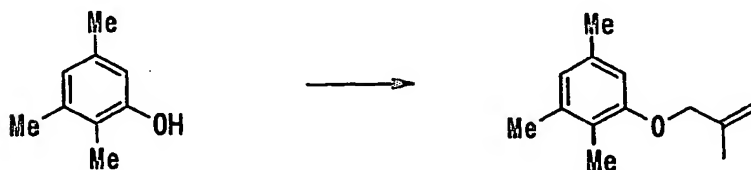
【0090】

[参考例1]

2, 3, 5-トリメチルフェニル 2-メチル-2-プロペニルエーテルの製造

【0091】

【化29】



【0092】

2, 3, 5-トリメチルフェノール 91.1 g、3-クロロ-2-メチルプロペン 65.3 g、炭酸カリウム 99 g を DMF 700 ml に加え、80℃で3時間攪拌した。冷却後、反応液を氷-水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン＝1：1）で精製し、目的物を 102 g 得た。

【0093】

[参考例2]

2-メチル-2-プロペニル-3, 5, 6-トリメチルフェノールの製造

【0094】

【化30】



【0095】

2, 3, 5-トリメチルフェニル 2-メチル-2-プロペニルエーテル 26.6 g をジエチルアニリン 131 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 200℃で2時間攪拌した。冷却後、6N-塩酸中に注ぎエーテル抽出した。希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（ベンゼン：ヘキサン＝1：1）で精製し、目的物を21.4 g得た。

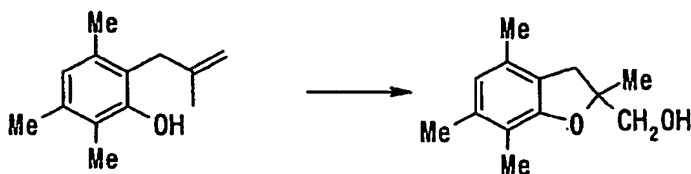
【0096】

[参考例3]

2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフランの製造

【0097】

【化31】



【0098】

2-メチル-2-プロペニル-3,5,6-トリメチルフェノール31.86 gを塩化メチレン600 mlに溶解し、0℃を維持しながら徐々にメタクロロ過安息香酸47.5 gを投入した。0℃で2時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ込んだ。有機層をクロロホルム抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を17 g得た。

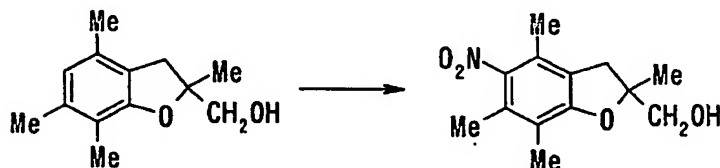
【0099】

[参考例4]

2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフランの製造

【0100】

【化32】



【0101】

2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン2.3 gを無水酢酸30 mlに溶解し、0℃を維持しながら硝酸1.9 mlを滴下した。0℃で1時間攪拌した後、氷-水中に注ぎ、室温で1時間攪拌した。反応液をエーテル抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を1.34 g得た。

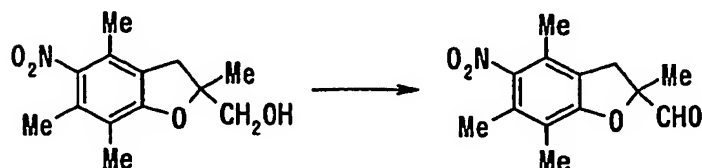
【0102】

[参考例5]

2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒドの製造

【0103】

【化33】



【0104】

アルゴン雰囲気下、シュウ酸ジクロリド0.57mlを塩化メチレン12mlに溶解し、 -78°C まで冷却した。この溶液中に塩化メチレン2mlに溶解したDMSO1.1mlを -65°C 以下で滴下し、そのまま10分撹拌した。さらに、塩化メチレン4mlに溶解した2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン1.34gを滴下し、 -78°C で3時間撹拌した。反応終了後、トリエチルアミン4.2mlを滴下し、室温まで昇温し、1N-塩酸を加えた。有機層をクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を0.86g得た。

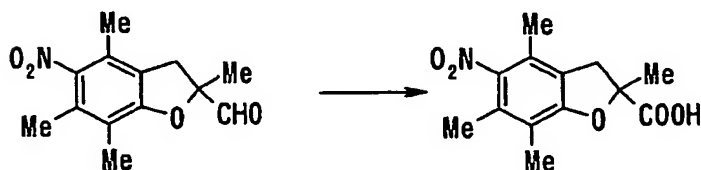
【0105】

[参考例6]

2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸の製造

【0106】

【化34】



【0107】

2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド2.39g、2-メチル-2-ブテン31gをt-ブタノール190mlに溶解し、氷冷下で、亜塩素酸ナトリウム7.77g、リン酸二水素ナトリウム二水和物10.1gを溶解した水78mlを滴下し、室温で2時間撹拌した。2-メチル-2-ブテンとt-ブタノールを減圧留去した後、水を加え、エーテル抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、残渣にエーテル-ヘキサンを加え、結晶化させることにより目的物を1.20g得た。

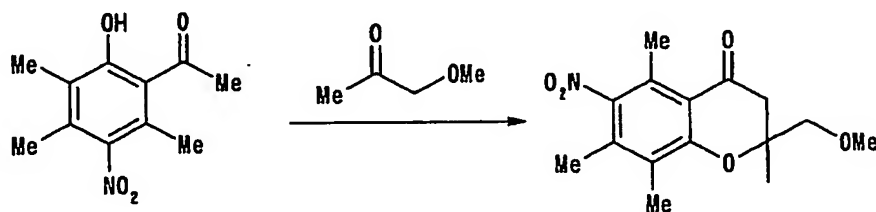
【0108】

[参考例7]

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-4-オンの製造

【0109】

【化35】



【0110】

5-ニトロ-2-ヒドロキシ-3,4,6-トリメチルアセトフェノン66.5gとメトキシアセトン78.8gをトルエン500mlに溶解した反応液に、室温でピロリジン6.4gを加え、室温で24時間撹拌し、さらに3時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=7:1から3:1）に付し、目的物29.2gを得た。

【0111】

[参考例8]

6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0112】

【化36】



【0113】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-4-オン 10 g に、メタノール 100 ml を加え、0℃で NaBH_4 1.3 g を添加し、0℃で 1 時間撹拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、目的化合物 10.1 g を得た。

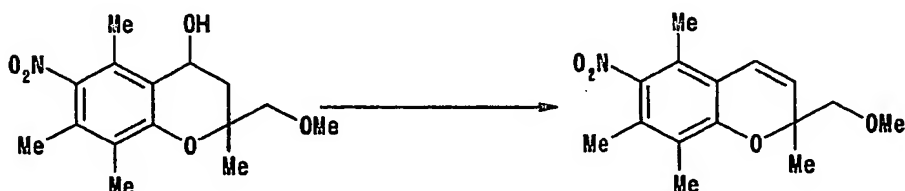
【0114】

[参考例 9]

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル(2H)クロメンの製造

【0115】

【化37】



【0116】

6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 10.1 g にベンゼン 200 ml を加え、p-トルエンスルホン酸を 1.0 g 添加し、ディーンスタークを用いて 2 時間加熱還流を行った。反応液を水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.4 g を得た。

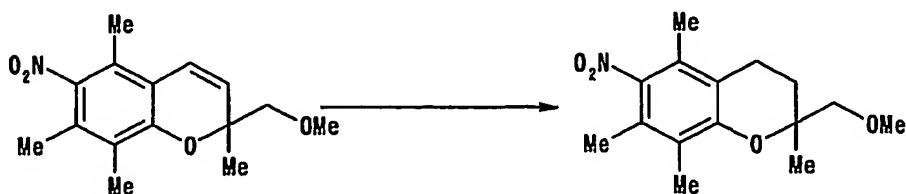
【0117】

[参考例 10]

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0118】

【化38】



【0119】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル(2H)クロメン 9.4 g をエタノール 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 1.0 g を加え、

次に水素を封入し、室温で常圧下、24時間接触水素付加反応を行った。反応終了後、反応液を濾過し、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.5 g を得た。

【0120】

[参考例 11]

6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0121】

【化39】



【0122】

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 9.5 g を塩化メチレン 80 ml に溶解し、0℃で窒素気流下、1 M 三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 31.4 ml を加え、0℃で3時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、目的物 4.5 g を得た。

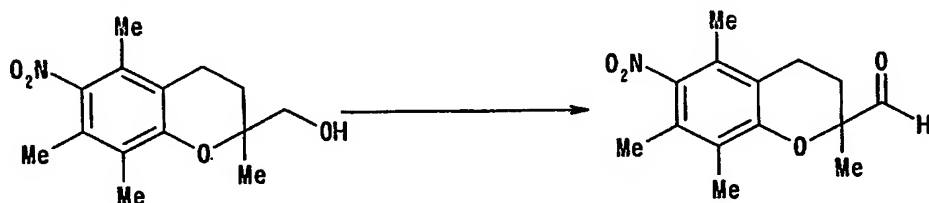
【0123】

[参考例 12]

6-ニトロ-2-ホルミル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0124】

【化40】



【0125】

-60℃で窒素気流下、オキサリルクロリド 1.6 ml を塩化メチレン 40 ml に溶解し、-60℃でDMSO 3.1 ml を滴下した後、5分間攪拌した。次に6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 3.9 g を塩化メチレン 10 ml に溶解した液を、-60℃で窒素気流下滴下した後、-60℃で30分間攪拌した。次にトリエチルアミン 12 ml を-60℃で添加し、徐々に室温に上げ、反応を終了させる。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、目的物 3.4 g の結晶を得た。

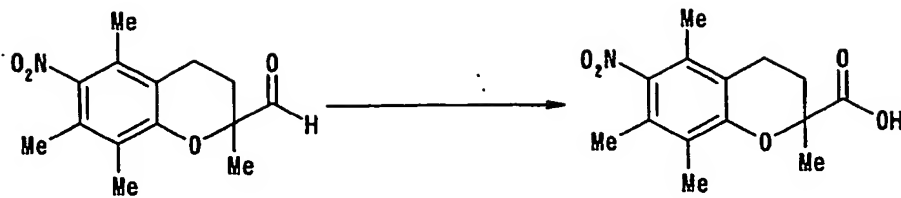
【0126】

[参考例 13]

6-ニトロ-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-2-カルボン酸の製造

【0127】

【化 4 1】



【0128】

6-ニトロ-2-ホルミル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 2.3 g を t-ブタノール 150 ml に溶解し、2-メチル-2-ブテン 23 g を室温で加えた。次に、亜塩素酸ナトリウム 5.8 g とリン酸二水素ナトリウム二水和物 7.6 g を水 60 ml に溶解した水溶液を室温で滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、エーテルで抽出した。有機層は 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で分液し、エーテル層は廃棄した。水層は、10% 塩酸で pH 4 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、得られた結晶をヘキサンで洗浄する事で、目的物 1.6 g を得た。

【0129】

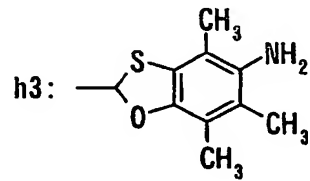
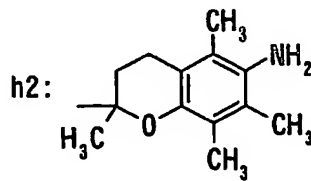
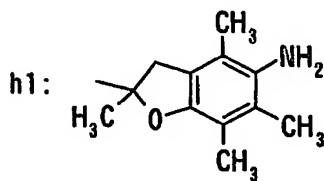
上記実施例記載の化合物を含め、本発明化合物の実施例を表 1 に示す。なお、以下の表中の記号、略号は前記と同じ意味を表す。

本発明化合物の例を表 1 に示す。なお、表中の略号、記号は下記の意味を表す。

Me: メチル

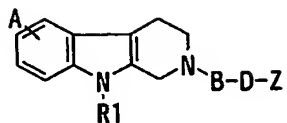
【0130】

【化 4 2】



【0131】

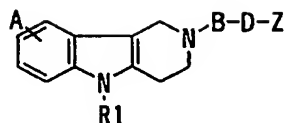
【表 1】



化合物番号	A	R1	B	D	Z	物理恒数 [] 融点℃
1	-	H	CH ₂	-	h1	[150-153]
2	-	H	CH ₂	-	h2	
3	-	H	CH ₂	-	h3	
4	6-Ome	H	CH ₂	-	h1	
5	6-Ome	H	CH ₂	-	h2	
6	6-Ome	H	CH ₂	-	h3	
7	6-(1-imidazolyl)	H	CH ₂	-	h1	
8	6-(1-imidazolyl)	H	CH ₂	-	h2	
9	6-(1-imidazolyl)	H	CH ₂	-	h3	
10	-	H	CO	-	h1	[129-133]
11	-	H	CO	-	h2	
12	-	H	CO	-	h3	
13	6-Ome	H	CO	-	h1	
14	6-Ome	H	CO	-	h2	
15	6-Ome	H	CO	-	h3	
16	6-(1-imidazolyl)	H	CO	-	h1	
17	6-(1-imidazolyl)	H	CO	-	h2	
18	6-(1-imidazolyl)	H	CO	-	h3	

【0132】

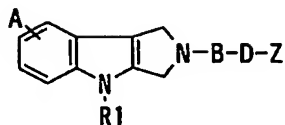
【表 2】



化合物番号	A	R1	B	D	Z	物理恒数 [] 融点℃
19	-	H	CH ₂	-	h1	[176-180]
20	-	H	CH ₂	-	h2	
21	-	H	CH ₂	-	h3	
22	8-OMe	H	CH ₂	-	h1	
23	8-OMe	H	CH ₂	-	h2	
24	8-OMe	H	CH ₂	-	h3	
25	8-(1-imidazolyl)	H	CH ₂	-	h1	
26	8-(1-imidazolyl)	H	CH ₂	-	h2	
27	8-(1-imidazolyl)	H	CH ₂	-	h3	
28	-	H	CO	-	h1	
29	-	H	CO	-	h2	
30	-	H	CO	-	h3	
31	8-OMe	H	CO	-	h1	
32	8-OMe	H	CO	-	h2	
33	8-OMe	H	CO	-	h3	
34	8-(1-imidazolyl)	H	CO	-	h1	
35	8-(1-imidazolyl)	H	CO	-	h2	
36	8-(1-imidazolyl)	H	CO	-	h3	

【0133】

【表 3】



化合物番号	A	R1	B	D	Z	物理恒数 [] 融点℃
37	-	H	CH ₂	-	h1	
38	-	H	CH ₂	-	h2	
39	-	H	CH ₂	-	h3	
40	8-OMe	H	CH ₂	-	h1	
41	8-OMe	H	CH ₂	-	h2	
42	8-OMe	H	CH ₂	-	h3	
43	8-(1-imidazolyl)	H	CH ₂	-	h1	
44	8-(1-imidazolyl)	H	CH ₂	-	h2	
45	8-(1-imidazolyl)	H	CH ₂	-	h3	
46	-	H	CO	-	h1	
47	-	H	CO	-	h2	
48	-	H	CO	-	h3	
49	8-OMe	H	CO	-	h1	
50	8-OMe	H	CO	-	h2	
51	8-OMe	H	CO	-	h3	
52	8-(1-imidazolyl)	H	CO	-	h1	

【0134】

次に、本発明化合物を含有する製剤の製造例を示す。

〔製剤実施例 1〕経口剤（有効成分 10 mg 錠）

本発明化合物	10 mg
乳糖	81.4 mg
コンスターチ	20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg

合計 120 mg

【0135】

上記のような組成となるように、本発明化合物 50 g、乳糖 407 g 及びコンスターチ 100 g を、流動造粒コーティング装置（大川原製作所（株）製）を使用して、均一に混合した。これに、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200 g を噴霧して造粒した。乾燥後、20 メッシュの篩を通し、これに、カルボキシメチルセルロースカルシウム 20 g、ステアリン酸マグネシウム 3 g を加え、ロータリー打錠機（畑鉄工所（株）製）で 7 mm × 8.4 R の臼杵を使用して、一錠当たり 120 mg の錠剤を得た。

【0136】

次に、本発明化合物が優れた薬理活性を有することを、各種試験例により示す。

〔薬理試験例 1〕In vitro 抗過酸化脂質作用

Malvy らの方法 (Malvy, c., et al., バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications.))、1980 年、第 95 巻、P. 734-737) に準じて、ラット脳ホモジ

ネットでの過酸化脂質活性を測定した。即ち、ラット脳を摘出し、氷冷下、脳に5倍量のリン酸緩衝—生理食塩水溶液（以下PBSと略記する、pH7.4）を加え、テフロンホモジナイザーでホモジナイズし、10,000gで20分間遠心分離し、上清の脳ホモジネートを調製した。調製した脳ホモジネートに500μMシステイン及び5μM硫酸第一鉄及び100mM KClを加え、37℃で30分間インキュベートし、過酸化脂質の分解で生じたマロンジアルデヒドをチオバルビツール酸法で測定した。本発明化合物の50%阻害濃度（以下IC₅₀と略記する）を求めた。結果は第4表に示す。

【0137】

【表4】

化合物番号	In vitro 抗過酸化脂質作用 50%阻害濃度 (IC ₅₀ μM)
1	0.34
10	0.50
22	0.54
対照-1	0.23
対照-2	0.23

【0138】

[薬理試験例2] Ex vivo 抗過酸化脂質作用

本発明化合物の組織移行性は、ex vivo 抗過酸化脂質作用を測定することにより評価した。生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製 NIKKOL HCO-60）生理食塩水溶液に溶解或いは懸濁した試験化合物を、一群3匹のSD系雄性ラット（6週齢）（日光SLC株式会社より入手）に100mg/kgの割合で腹腔内投与した。投与30分後に頸動脈を切断して放血死させ、脳、心臓、腎臓を摘出した。薬理試験例1に記載した方法で、各組織ホモジネートの過酸化脂質活性を測定した。本発明化合物の各組織における阻害率は対照群（生理食塩水投与群）と試験化合物投与群の過酸化脂質生成量から求めた。結果は第5表に示す。

【0139】

【表5】

化合物番号	Ex vivo 抗過酸化脂質作用 阻害率 (%)		
	脳	心臓	腎臓
1	98	90	94
10	97	94	90
22	96	94	91
対照-1	68	59	75
対照-2	45	57	84

【0140】

[薬理試験例3] In vivo 抗酸化作用

ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chme.)、1997年、第40巻、P. 559-573記載の方法に準じて、in vitro 抗酸化作用は塩化第一鉄のマウス脊髄くも膜下腔内投与による異常行動や死亡率の抑制効果から評価した。Slc:ICR系雄性マウス（5週）（日光SLC株式会社より入手）、一群3~7匹を用い、50mM塩化第一鉄の生理食塩水溶液をマウスの第5-第6腰椎間より脊柱管に5μl投与した。症状観察は、塩化第一鉄投与20分から60分に行い、第6表に示す症状から60

分後のスコアを求めた。試験化合物は生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製 NIKKOL HCO-60）生理食塩水溶液に溶解或いは懸濁し、塩化第一鉄投与30分前に腹腔内或いは経口投与した。本発明化合物の50%阻害用量（以下ID₅₀と略記する）は対照群（生理食塩水投与群）のスコアと試験化合物投与群のスコアから求めた。結果は第7表に示す。

【0141】

【表6】

スコア	症状
0	正常
1	下腹部又は後躯端を頻繁に噛む
2	以下の変化が少なくとも1つ認められる 回転しつつ後躯を頻繁に噛む 外部刺激に対する過敏反応及び攻撃反応 振戦
3	間代性痙攣
4	強直性痙攣又は後躯麻痺
5	死亡

【0142】

【表7】

化合物番号	In vivo 抗酸化作用	
	50%阻害用量 (ID ₅₀ mg/kg)	
	腹腔内投与	経口投与
1	5.4	14
対照-1	>30	>30
対照-2	20	53

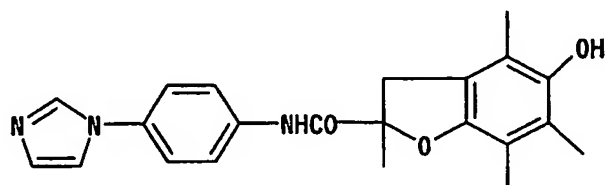
【0143】

対照として国際公開第00/006550号に記載された化合物を用いた。

対照-1

【0144】

【化43】

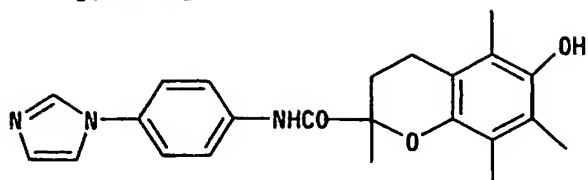


【0145】

対照-2

【0146】

【化 4 4】



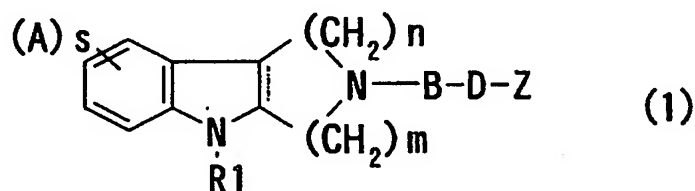
【書類名】要約書

【要約】

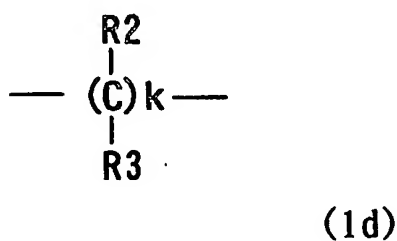
【課題】 本発明は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中等の虚血性臓器障害の治療や酸化細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供すること。

【解決手段】 式(1) [式中、R₁は水素原子又は置換されてもよいC₁₋₆アルキル基等を表し、Aはハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基又は1-イミダゾリル基を表し、sは0から4の整数を表し、Bは、メチレン基又はカルボニル基を表し、n、mはそれぞれ独立して1又は2の整数を表し、Dは、式(2) (式中R₂及びR₃は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル基又はC₁₋₆アルコキシ基等を表し、kは、0～15の整数を表す。)に示す基を表し、Zは、置換されたクロマン-2-イル基、置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、置換されたチオクロマン-2-イル基、置換された2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基、置換された1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。] で表される化合物を製造し、抗酸化薬とする。

【化1】



【化2】



認定・付加情報

特許出願の番号 特願 2003-291881
受付番号 50301333522
書類名 特許願
担当官 第五担当上席 0094
作成日 平成15年 8月12日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】 000004307
【住所又は居所】 東京都千代田区大手町2丁目2番1号
【氏名又は名称】 日本曹達株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】 100107984
【住所又は居所】 東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所

【氏名又は名称】 廣田 雅紀

【選任した代理人】

【識別番号】 100102255
【住所又は居所】 東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所

【氏名又は名称】 小澤 誠次

【選任した代理人】

【識別番号】 100118957
【住所又は居所】 東京都港区赤坂二丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所

【氏名又は名称】 岡 晴子

【選任した代理人】

【識別番号】 100123168
【住所又は居所】 東京都港区赤坂2丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所

【氏名又は名称】 大▲高▼ とし子

【選任した代理人】

【識別番号】 100120086
【住所又は居所】 東京都港区赤坂2丁目8番5号 若林ビル3階
廣田特許事務所

【氏名又は名称】 ▲高▼津 一也



特願 2 0 0 3 - 2 9 1 8 8 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 4 3 0 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号

氏 名

日本曹達株式会社